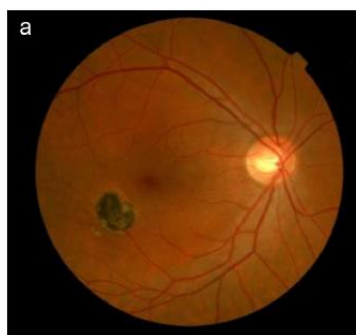
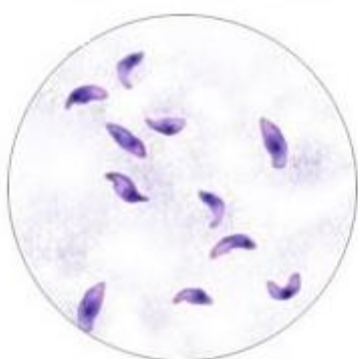




Trabajo fin de grado

TOXOPLASMOSIS OCULAR



Autor: Rosa M^a Guardia Alés

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla



TOXOPLASMOSIS OCULAR

Trabajo fin de grado
Revisión bibliográfica

Alumno: Rosa María Guardia Alés
Tutor: José Manuel Úbeda Ontiveros
Departamento de microbiología y parasitología
Doble grado
Facultad de Farmacia
Universidad de Sevilla
Junio 2017

RESUMEN

Toxoplasma gondii es un parásito cosmopolita distribuido a nivel mundial y cuya enfermedad, la toxoplasmosis, presenta diferentes índices de prevalencia según la zona geográfica y su clima. Se estima que 1/3 de la población mundial está infectada de manera crónica, siendo la toxoplasmosis la mayor causa de enfermedad parasítica crónica del mundo.

Toxoplasma gondii es un parásito intracelular obligado de animales vertebrados, cuyo hospedador principal es el gato (félidos en general) y como hospedadores intermedios se encuentran roedores y el ser humano. La infección puede adquirirse por la ingesta de carne poco hecha contaminada con quistes tisulares de *Toxoplasma*, por la ingesta de verdura no lavada o agua contaminada por ooquistes o por vía congénita, es decir, de la madre al feto. Las alteraciones que produce la enfermedad van a desarrollarse de distinta forma según se adquiera la enfermedad por vía transplacentaria o tras el nacimiento.

Este parásito puede llegar a causar alteraciones visuales, siendo el principal causante de uveítis posterior en todo el mundo. Esta parasitosis origina alteraciones oculares muy características como retinocoroiditis tanto en niños y adultos inmunocompetentes o inmunodeprimidos y otras alteraciones derivadas de ésta como retinitis, vitritis que provocan disminución de la agudeza visual o incluso la ceguera. En pacientes inmunodeprimidos se desarrollan las formas más graves de la enfermedad: la forma cerebral y la forma ocular.

Para tratar la enfermedad ocular existen distintos regímenes de tratamiento entre los que se encuentran la triple terapia clásica (Pirimetamina, Sulfadiazina y Metilprednisona) e inyecciones intravítreas de Clindamicina y Dexametasona.

Palabras claves: parásito, ocular, toxoplasmosis, retinocoroiditis.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVO	4
METODOLOGÍA	5
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
El parásito: <i>Toxoplasma gondii</i>	6
Morfología	
Ciclo biológico	
Ecología	
La parasitosis: Toxoplasmosis	11
Relación del parásito con el hospedador	
Inmunología de la infección sistémica	
La toxoplasmosis ocular	14
¿Por qué la afectación ocular?	
¿Cómo se diagnostica?	
¿Cuál es su tratamiento?	
¿Epidemiología? ¿Dónde se da principalmente la toxoplasmosis ocular?	
¿Qué medidas preventivas se pueden tomar?	
Casos especiales: inmunodeprimidos y embarazadas	
CONCLUSIÓN	30
BIBLIOGRAFÍA	31

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis ocular es una alteración patológica causada por un protozoo parásito denominado *Toxoplasma gondii*.

T. gondii fue descubierto en 1908 en el Instituto Pasteur de Túnez en roedores y parece ser que también fue descubierto de manera simultánea en el Instituto Oswaldo Cruz en Brasil en conejos (Gómez Marín, 2010). Posteriormente se ha demostrado la presencia de *T. gondii* en diversas especies de aves y mamíferos en todo el mundo, entre los que se encuentra el hombre. En la biología de este parásito están implicados diferentes especies de félidos como hospedadores definitivos, siendo el gato el más común, y el hombre como una más de las especies de vertebrados que pueden resultar afectados.

Es un parásito intracelular, con capacidad para invadir cualquier célula y tejido del cuerpo a excepción de los glóbulos rojos, multiplicándose en su interior y destruyendo el tejido afectado.

Toxoplasma gondii invade las células del intestino, de manera que si éstas no son capaces de controlar la infección, los parásitos en forma de trofozoítos alcanzan el torrente sanguíneo y lo utilizan como vehículo para llegar a parte del organismo mientras se dividen asexualmente de manera muy rápida. Ésta es la fase de proliferación rápida. Una vez que el sistema inmune del hospedador comienza a responder, los parásitos, que ahora reciben el nombre de bradizoítos, comienzan a dividirse de manera mucho más lenta en la fase de proliferación lenta y terminan acumulándose en distintas partes del organismo en quistes tisulares. En este momento la infección adquiere carácter crónico y está controlada por el sistema inmune de manera constante. Los quistes se habrán instalado en distintos órganos/tejidos y producirán las alteraciones pertinentes según la localización.

La infección humana por este protozoo se manifiesta en una clínica que varía considerablemente, desde ser prácticamente asintomático hasta provocar graves alteraciones patológicas que llevan al hospedador a la muerte. Una de las alteraciones más frecuentes es la toxoplasmosis ocular (TO), en la que resulta especialmente afectada la retina.

Puede ser que la enfermedad se desarrolle de una manera u otra según la persona se infecte por un ooquiste o un quiste tisular (Kijlstra y Petersen 2014).

Esta parasitosis es de distribución geográfica cosmopolita, presentando diferentes tasas de prevalencia en unos países y en otros, de manera que los que se localicen en zonas climatológicas más cálidas tienen mayor prevalencia que los países de zonas templadas.

La toxoplasmosis y en concreto su forma ocular tiene carácter autolimitado en individuos cuyo sistema inmune se encuentra en perfecto estado, sin embargo en inmunodeprimidos se va a desarrollar la enfermedad en su forma más grave. Las alteraciones oculares típicamente van acompañadas de inflamación y pueden cursar sin afectación visual o llegar a producir la ceguera si no se trata adecuadamente. La alteración más característica de la enfermedad es la retinocoroiditis y otras típicas son: vitritis, uveítis anterior y uveítis posterior, siendo toxoplasmosis la principal causa de ésta última en el mundo.

Los mecanismos por los cuales *Toxoplasma* se instala en el ojo no se saben con certeza, lo que si está demostrado es que es uno de los tejidos que atraviesa en el ciclo que sigue al infectar al hombre y por el cual tiene una preferencia elevada.

Para el diagnóstico de la enfermedad se han desarrollado distintas técnicas de laboratorio que han sufrido grandes avances en los últimos años, siendo la más usada la técnica de ELISA y la aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la Inmunofluorescencia Indirecta (IFI). Sin embargo, a pesar de los avances, la técnica en la cual los oftalmólogos basan su diagnóstico es en la observación del fondo de ojo con un oftalmoscopio manual o un retinógrafo que aportan la imagen de la parte posterior del ojo y permiten visualizar así las lesiones típicas de la TO.

En cuanto al tratamiento no existe consenso acerca del principio activo más adecuado, dosis y régimen de uso; pero se aceptan unas pautas de tratamiento que combinan antibióticos y corticoides antiinflamatorios que demuestran eficacia frente a *T. gondii* y que pueden reducir la probabilidad de reactivación de los quistes tisulares.

Para terminar es interesante hacer especial mención a casos especiales protagonizados por las embarazadas e inmunodeprimidos debido a que presentan un estado inmune deficiente que puede llevar a la forma más grave de la enfermedad, a la transmisión congénita de la parasitosis al feto o incluso a la muerte del paciente o feto (aborto).

Este último apartado de algún modo da importancia a la revisión del tema ya que en un individuo sano la enfermedad es asintomática generalmente, mientras que estos casos permiten estudiar la forma más grave de la enfermedad y las alteraciones oculares que se dan con más frecuencia en éstos. Además, este trabajo busca ampliar los conocimientos de la toxoplasmosis ocular unificándolos con los conocimientos previos de parasitología general.

OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es poner al día la información existente acerca de la toxoplasmosis con afectación ocular y se lleva a cabo abordando la enfermedad desde distintos ámbitos: la relación del parásito con el hospedador, el mecanismo de transmisión de la infección, la respuesta inmune que provoca en el hospedador, diagnóstico, tratamiento, epidemiología, prevención y profilaxis.

METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión y actualización de la toxoplasmosis se ha procedido a la búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Scielo, Science direct.

Para la búsqueda se han empleado palabras clave en inglés como: “toxoplasma gondii”, “toxoplasmosis ocular”, “retinochoroiditis” y apenas se han empleado filtros para restringir artículos antiguos debido a que la toxoplasmosis se conoce desde hace mucho tiempo pero el estudio de su forma ocular es más reciente, de modo que así se mantiene la información actualizada a la vez que se conservan los conceptos básicos.

De igual manera se ha buscado información en revistas científicas (Oftalmology, Parasitology international, Pharmaceutical Research, Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología).

En todos los resultados de la búsqueda se eligen principalmente los de mayor relevancia según el número de citaciones y prestigio de la revista

Una vez buscados todos los recursos se han ido introduciendo en el gestor para referencias bibliográficas “Mendeley” y se ha procedido a nuevas búsquedas más específicas conforme lo requería la investigación.

Además como referencias básicas se toman de la biblioteca de la US textos de parasitología general de los siguientes autores: Gómez Marín, Berenguer, Becerril, Hiepe.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Toxoplasma gondii

MORFOLOGÍA

Parásito perteneciente al Phylum Apicomplexa, orden Eucoccidiorida, Familia Sarcocystidae, género *Toxoplasma*.

El zoíto es alargado, ovoide, semilunar. Mide 4-7 micrometros de largo por 2-4 de ancho.

El Phylum Apicomplexa reúne a parásitos con una morfología piriforme característica que presentan un núcleo grande situado algo posterior y un complejo apical que se encuentra en un extremo, formado por un tronco de cono llamado conoide en el que se encuentran:

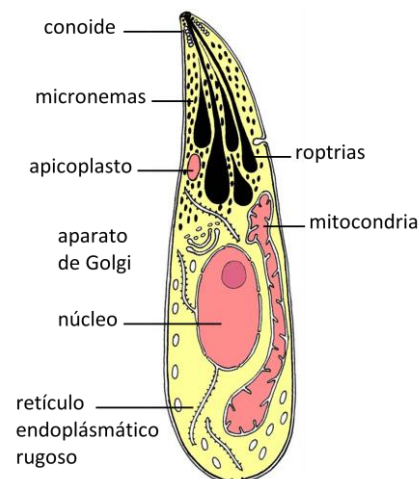


Figura 1. Trofozoíto del Phylum Apicomplexa

- Las roptrias y micronemas encargados de la invasión de células del hospedador por la secreción de sustancias que facilitan la perfusión y transmisión. Los micronemas liberan proteínas que actúan como ligando para unirse a la superficie de la célula a infectar y las roptrias liberan proteínas que contribuyen a la formación de la vacuola parasitófora que va a envolver al zoíto una vez que entra en el citoplasma de la célula. Parece que la formación de esta vacuola está controlada por el nivel de colesterol en la célula y posteriormente se modifica para facilitar la asociación con orgánulos hospedadores y la absorción de nutrientes de éste.
- El apicoplasto en cuyo interior hay ADN con función importante de síntesis dentro de la célula. Este ADN extracelular codifica para varios genes como ARN polimerasa y genes ribosomales, aunque la mayoría de las proteínas que conforman el apicoplasto se encuentran en el ADN genómico. En cuanto a su origen, el apicoplasto parece proceder de una endosimbiosis con un alga, se trata de una reliquia de cloroplasto (Butterfield et al. 2016) y es un orgánulo imprescindible, de modo que si éste se destruye, se destruye la célula al completo, de hecho, se han investigado con éxito varios antibióticos, tales como fluoroquinolonas, cloramfenicol y otros macrólidos, que actúan sobre las enzimas que produce y que no tienen efecto sobre las rutas metabólicas de mamíferos.

T. gondii existe en varias formas:

- Taquizoíto: estadio del parásito capaz de infectar a cualquier célula nucleada.
- Pseudoquiste: Célula hospedadora a punto de romperse que tiene 8-32 taquizoítos acumulados recién multiplicados.
- Quiste tisular: conformado por bradizoítos, típico de la fase crónica de la enfermedad.

- Ooquiste: Huevo del parásito formado a partir de un cigoto y que es excretado junto a las heces del hospedador definitivo. Este estadio se ha descrito solo en felinos, que son los únicos hospedadores en los que se da el ciclo sexual del parásito.

CICLO BIOLÓGICO

La infección por *T. gondii* puede propagarse tanto por sus estadios sexuales (ooquiste) como asexuales (heteroxeno facultativo) (Gómez Marín, 2010).

Los félidos son los animales en los que mejor se desarrolla *T. gondii*, sobretudo en el gato. En cuanto al CICLO BIOLÓGICO, una vez que el gato ingiere parásitos presentes en el agua y los alimentos (1), se liberan en el intestino y se desarrolla la infección según distintas fases y estadios:

Los estadios enteroepiteliales (exclusivos de los felinos) evolucionan en el interior de las células epiteliales del intestino (enterocitos) en las cuales el parásito adquiere la forma de trofozoíto y comienza a multiplicarse de forma asexual por merogonia, extendiendo la invasión por todo el epitelio intestinal en la primera fase: fase agamónica. Tras varios ciclos, algunos parásitos adquieren la forma de gametos masculinos y femeninos y se da la reproducción sexual: fase gametogónica. Se produce la fecundación y se forma el cigoto (4), que se rodea de una cubierta resistente y recibe el nombre de ooquiste inmaduro, el cual es expulsado junto con las heces del animal madurando en el suelo en la fase de esporulación (5). Durante la maduración, el esporoblasto inicial se divide en dos esporoblastos que, rodeándose de una cubierta dan lugar a dos esporocistos, y dentro de cada uno de ellos se forman cuatro esporozoitos. En este momento el ciclo biológico puede evolucionar de dos maneras diferentes, por lo que hay dos tipos de ciclo:

Ciclo monoxeno o directo: el quiste vuelve a infectar al gato (hospedador habitual).

Ciclo heteroxeno o indirecto: el ooquiste que se encuentra en los excrementos del gato infecta a otro hospedador (intermediario) que puede ser algún ave, roedor, hombre... Como se verá más adelante, la infección también puede adquirirse al ingerir algún tejido infectado (hospedador intermediario) con parásitos.

Los estadios paraentéricos o tisulares son los que si comparten gato y hombre, es decir, que se dan tanto en el hospedador definitivo (en el ciclo directo) como en el hospedador intermediario (en el ciclo indirecto). Los parásitos quedan libres en el intestino (10), penetran la pared intestinal y alcanzan múltiples órganos y tejidos (6) por vía hemática invadiendo cualquier célula nucleada.

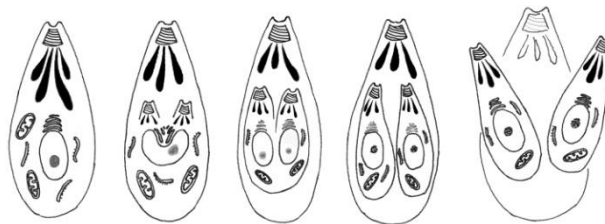


Figura 2. Multiplicación asexual por endodiogenia.

Tras la penetración del parásito en la célula hospedadora, el parásito queda encerrado en una vacuola parasitófora y comienza a dividirse asexualmente por un proceso especial llamado

endodiogenia, que consiste en la formación de dos zoitos hijos dentro del zoito madre, el cual se desintegra cuando los zoitos jóvenes son liberados.

Al principio, la multiplicación de los parásitos es rapidísima, y por ello, a esta etapa inicial de la infección en el hospedador intermediario se le denomina fase proliferativa o aguda y a los parásitos taquizoítos.

Además, a los acúmulos de parásitos que se forman dentro de las células hospedadoras se les llama pseudoquistes. La consecuencia de todo este proceso de intensa multipli-

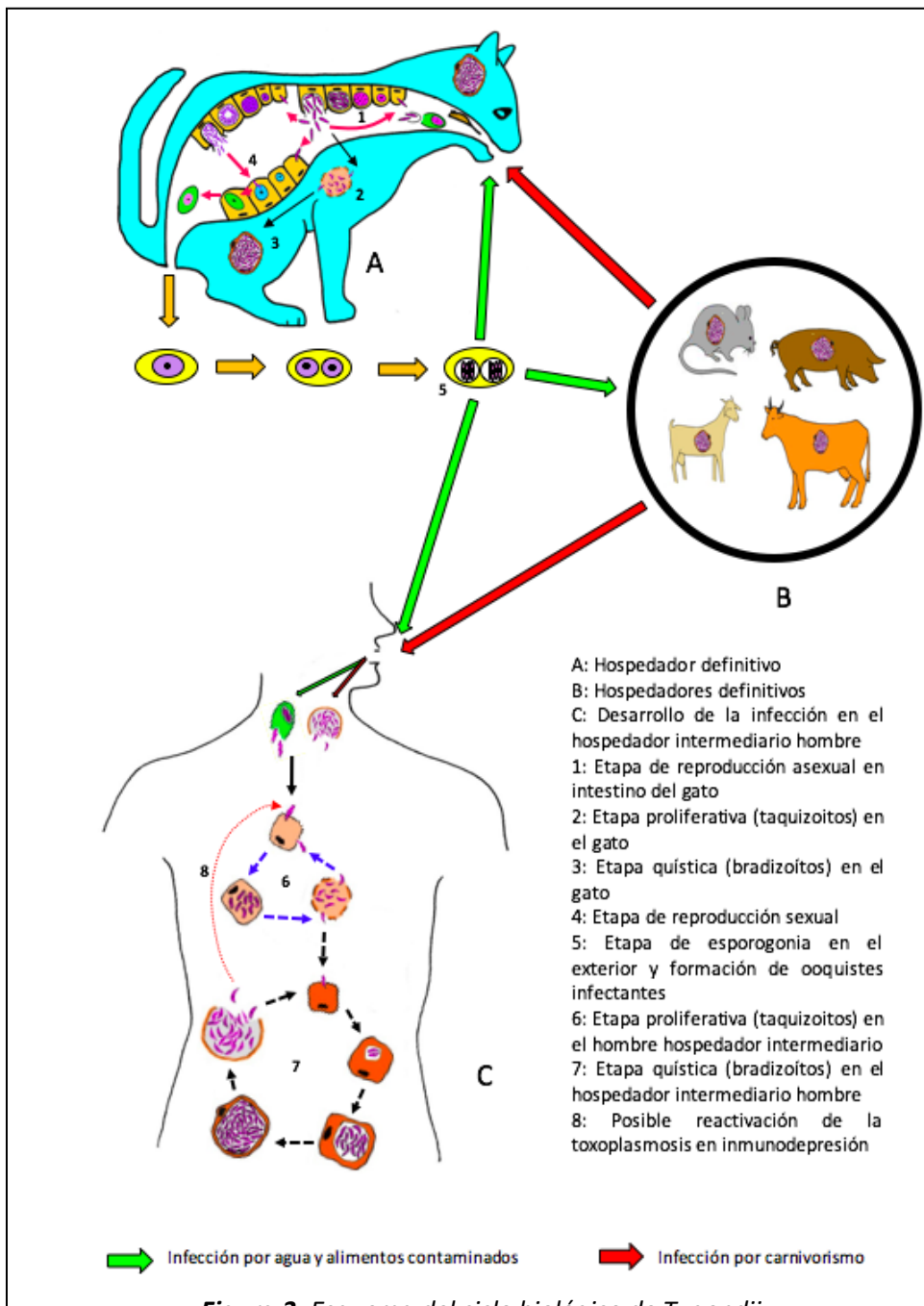


Figura 3. Esquema del ciclo biológico de *T. gondii*.

cación es la parasitación y destrucción de un gran número de células del hospedador. Poco a poco, probablemente a causa de la respuesta inmune del hospedador, los parásitos que invaden nuevas células ya no se multiplican a gran velocidad sino que lo hacen muy lentamente (2,7), dando lugar a la acumulación de muchísimos parásitos dentro de la célula hospedadora. Estos acúmulos de parásitos están rodeados por una cubierta consistente y se denominan quistes (3), a los parásitos de multiplicación lenta se les llama bradizoítos y a esta etapa del ciclo biológico fase quística o crónica. Las cuatro fases anteriormente descritas pueden desarrollarse en tanto en los hospedadores intermediarios como en los félidos

hospedadores definitivos. En el gato (hospedador definitivo del ámbito doméstico) el ciclo se cierra, bien tras la ingestión de ooquistes maduros que contaminen el agua o los alimentos (1) o bien cuando ingiere tejidos de un hospedador intermediario que contengan quistes o pseudoquistes.

En cuanto a los hospedadores intermediarios, entre los que se encuentra el hombre, solo pueden albergar las fases proliferativa y quística del ciclo biológico, y la forma en que pueden infectarse dependerá de su régimen alimenticio. Así, los herbívoros se infectarán fundamentalmente por la ingestión de los ooquistes presentes en el medio ambiente, mientras que para los carnívoros y omnívoros (como el hombre), las formas del parásito que pueden infectarlos serán las mismas que en el caso del gato.

ECOLOGÍA

Los mecanismos por los cuales el hombre contrae la toxoplasmosis, en orden de importancia son:

1. Ingestión de quistes y pseudoquistes presentes en carne poco hecha. Esta es la vía de infección más común en Europa, pero aun así solo explica de la mitad a los 2/3 de las infecciones.
2. Ingestión de ooquistes maduros que contaminan las manos, el agua y los alimentos, de modo que si éstos últimos se ingieren crudos se contrae la infección. La toxoplasmosis afecta a mamíferos y aves, por lo que existen numerosos reservorios animales que pueden transmitirle la infección al hombre. Como caso típico de infección a través de ooquistes, encontramos a las personas que tienen un gato como animal doméstico y que se encargan de limpiar la zona preparada para que éste defeque
3. Congénita, de baja prevalencia pero graves consecuencias.
4. Trasplantes y transfusiones. Ocurre cuando se trasplanta un órgano de donante que contiene quistes tisulares. La vía hematológica es la única por la cual se puede transmitir la infección mediante el estadio de taquizoíto, ya que éste es muy sensible a agentes químicos como las enzimas digestivas y agentes físicos como el calor.
5. Vía profesional. En el caso de personas que trabajan en el tratamiento de carnes y si tienen alguna pequeña herida, a través de ella puede producirse la infección.

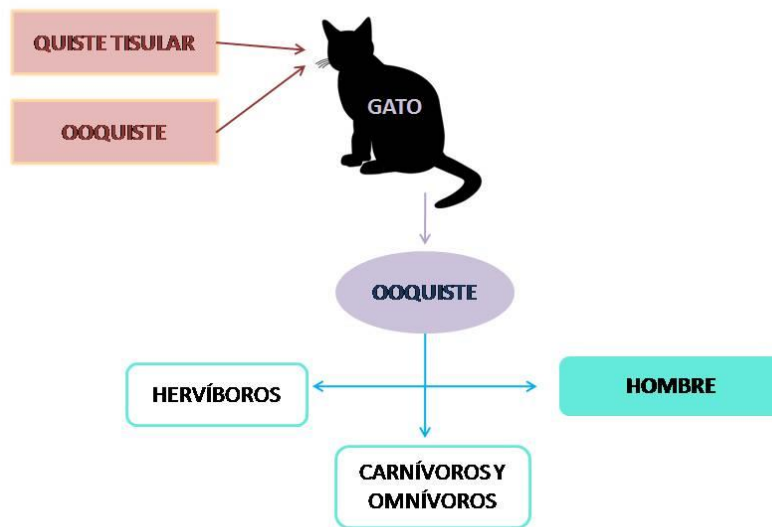


Figura 4. Esquema de las vías de infección.

Una vez expuestas la morfología y biología del parásito, es interesante comentar los factores que afectan al mantenimiento de las formas infectantes del parásito (ooquiste, pseudoquistes y quistes) que se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza y el medio que rodea al hombre:

- Ooquistes. Expulsados por el gato sufren un proceso de maduración en el suelo que, a una temperatura de 20-22 °C, requiere unos 2-3 días, transcurridos los cuales comienzan a ser ooquistes infectivos capaces de perdurar durante un tiempo prolongado en el ambiente: hasta 1 año. Este estadio infectivo es muy resistente a enzimas digestivas, agentes químicos, agentes físicos, frío (-5°C durante 120 días) y desinfectantes comunes utilizados para la depuración del agua para consumo humano y por ello se ha requerido la mejora de los sistemas de detección de ooquistes toxoplásmicos. Sin embargo puede ser destruido con el calor (56°C durante 5-10 minutos) (Becerril, 2014).
- Pseudoquistes y quistes tisulares. Son muy resistentes a las enzimas digestivas, pueden sobrevivir hasta 68 días a 4°C, pero quedan inactivados a temperatura inferior a -12°C - aunque sobreviven a una congelación leve - (Kijlstra y Petersen 2014) y a temperatura superior a 56°C durante 5-10 minutos (Becerril, 2014)

Aunque *T. gondii* es de distribución geográfica y afectación para la salud mundial, aún no se conoce cómo afecta a la calidad de vida y exactamente su prevalencia, definiendo ésta como el número de individuos afectados por un determinado evento en un momento determinado, pero si se conoce la gran diferencia en los índices de incidencia de la infección entre áreas cálidas como Sudamérica y África y zonas templadas de otro continentes como Europa y Norte América, aunque la razón de esta diferencia no está clara aún.

Las teorías más barajadas actualmente para explicar esta diferencia son la forma infectante del parásito por la cual se adquiere la infección (por ooquistes o pseudoquistes/quistes), la

exposición a una mayor carga de parásitos, la virulencia de éstos, el estado inmune del hospedador (susceptibilidad del hospedador), la dieta, la diferente exposición al agua y condiciones de vida. Pero parece que el factor determinante es la diferencia genética que presentan las distintas cepas de *T. gondii* entre áreas tropicales y no tropicales (Subauste et al. 2017) (Villard et al. 2016).

Se aproxima que el 25 % de la población mundial está infectada por *Toxoplasma gondii*, con una prevalencia del 47% que aumenta con la edad y las distintas zonas geográficas (Gómez Marín, 2010). El aumento de la prevalencia con la edad es debido a que cuantos más años tenga la persona, más probabilidad de contraer la infección a lo largo de su vida.

En EE.UU., Gran Bretaña y suroeste de Asia, la prevalencia es menor del 30% (Nissapatorn et al. 2003), en África, Latinoamérica y la costa Atlántica supera el 60-63% (Farrington et al. 1990) y en Brasil se ha llegado a encontrar una prevalencia del 50 al 76% (Gómez Marín, 2010).

La variación depende de las costumbres alimentarias entre otras, esto hace que el 80% de la población francesa sea seropositiva por la tendencia a comer la carne cruda y en Inglaterra solo el 29% presenten la serología positiva, donde la carne se consume cocinada (Becerril, 2014)

Otro dato significativo es que en Francia la prevalencia bajó del 83% al 37% de 1965 a 2010, por lo que parece que la prevalencia en general puede ir disminuyendo por la tendencia actual a congelar las carnes a temperatura inferior a -20°C que consigue inactivar los quistes (Berenguer, 2007).

El agua está siendo considerada un factor de riesgo importante y se necesitan más estudios para conocer el papel de la exposición al agua (beber, nadar...), además los futuros estudios epidemiológicos deben tener en cuenta no solo el agua para consumo humano, sino también el agua con finalidad recreativa de piscinas, lagos y ríos que pueden suponer un alto riesgo de transmisión (Kijlstra y Petersen 2014).

Toxoplasmosis

T. gondii es el parásito responsable de la toxoplasmosis y puede afectar a cualquier tipo de tejido del hospedador destruyendo sus células, todas menos los glóbulos rojos.

RELACIÓN PARÁSITO (*Toxoplasma*)-HOSPEDADOR (hombre)

Se habla de dos tipos de toxoplasmosis según la forma de adquisición:

- Congénita: Se da cuando aparece la primoinfección (primera vez que hay contacto con el patógeno) en una embarazada y los parásitos pasan al feto. También puede darse por una reactivación de la infección crónica en una mujer que fue infectada años antes y por las modificaciones y transformaciones propias del embarazo se rompen las células que contienen parásitos.

Las consecuencias para el feto van a ser diferentes según en el momento del embarazo que se de la infección:

1. Infección durante los 3 o 4 primeros meses del embarazo: conlleva al aborto o nacimiento de niños anormales que presentan una triada clásica: coriorretinitis, calcificaciones intracraneanas e hidrocefalia (Becerril, 2014).
 2. Infección a partir de la mitad del embarazo: el feto no muere pero nace con alteraciones del sistema nervioso central como microcefalia, hidrocefalia, coriorretinitis o las desarrolla más tarde.
- Postnatal o adquirida: Infección después de nacer. Las consecuencias de esta van a ser diferentes según el estado inmune del hospedador: en inmunocompetentes se pasa la enfermedad de forma desapercibida o como una gripe que cursa con fiebre y mal cuerpo, en el caso de inmunodeprimidos la enfermedad es mucho más grave ya que no se controla la fase proliferativa.

INMUNOREGULACIÓN DE LA INFECCIÓN SISTÉMICA

El inicio de la infección se considera la fase aguda o proliferativa, en ella, el parásito se encuentra en forma de taquizoito que es capaz de introducirse en cualquier tipo celular nucleado, es decir, en cualquier célula del organismo, excepto en los glóbulos rojos y presenta una rápida multiplicación por endodiogenia, de modo que se obtienen 2 células infectantes a partir de la inicial (Hiepe et al., 2011). Esta división está favorecida por la presencia de especies reactivas de oxígeno (EROS), metabolitos reactivos nitrogenados, altos niveles de hierro y triptófano y dentro del ojo por niveles bajos del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (CMH I) (Pfefferkorn 1984). Aparecen los principales síntomas en el hombre y se prolonga durante un tiempo corto, que parece ser que coincide con el tiempo que tarda el sistema inmune en reaccionar. A partir de este momento comienza la etapa crónica o quística en la que los parásitos se encuentran como bradizoitos (de multiplicación lenta) y se acumulan en los quistes tisulares (Hiepe et al., 2011), que recién formados pueden medir 5 micras y contener solo 2 bradizoitos, mientras que al envejecer pueden llegar a contener más de 100. Los quistes tisulares son mucho más abundantes en tejido muscular, nervioso, corazón y ojo aunque pueden encontrarse también en hígado y pulmones y son una forma infectante importante ya que al encontrarse en los tejidos pueden ser ingeridos por carnívoros (Gómez Marín, 2010). Los quistes se forman en el hospedador 8 días después de la infección primaria y pueden persistir durante toda la vida (Becerril, 2014).

Los mecanismos de defensa frente a toxoplasma se basan en la combinación de la respuesta inmune innata y adquirida, de hecho, es la inmunidad innata la responsable del control del parásito en las primeras fases de infección y tienen influencia sobre el desarrollo de la respuesta específica (Hiepe et al., 2011). Veámoslo con mayor detenimiento:

Una vez que el hospedador ingiere el parásito alcanza el intestino y si no hay control suficiente, pasa a sangre y comienza la fase proliferativa del ciclo biológico. Los mecanismos de inmunorregulación en la infección sistémica y la respuesta inmune natural se ponen en marcha debido a que unas sustancias parasitarias de acción estimulante hacen que macrófagos, células dendríticas y neutrófilos liberen citoquinas proinflamatorias (principalmente IL-12 que causan inflamación fundamental para el control de la infección aguda). Las citoquinas estimulan a su

vez a las células Natural Killer (NK) que liberan IFN-gamma responsable de eliminar los parásitos intracelulares y además existe otra fuente de IFN-gamma que son los linfocitos T CD4+ y CD8+. El IFN-gamma modifica el metabolismo de las células hospedadoras provocando un enlentecimiento de éstas y finalmente, su muerte. También el TNF-alfa y el NO impiden el crecimiento de Toxoplasma.

Casi todas las células del organismo presentan receptores de IFN-gamma, por lo que estarían capacitadas para defenderse frente a toxoplasma, aunque no todas lo hacen según el mismo mecanismo. Los macrófagos por ejemplo utilizan como defensa la producción de especies reactivas de oxígeno (como el H₂O₂) y en los fibroblastos el IFN-gamma induce la producción de una enzima que degrada el triptófano, aminoácido esencial para el crecimiento de Toxoplasma.

La producción de inflamación conlleva un control del parásito, pero por otro lado produce daño tisular en el paciente, frente a lo cual responderá el propio organismo produciendo citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 por parte de los macrófagos. La IL-10 produce la inhibición de la liberación de IL-12, lo que conlleva una disminución de IFN-gamma que liberan las células NK y los linfocitos. En un estudio se modificaron genéticamente unos ratones para que no liberasen IL-10 antiinflamatorias y tras la infección incluso con cepas avirulentas del parásito, éstos morían con un cuadro clínico similar al de un shock séptico.

Además en esta fase proliferativa también se ponen en marcha los anticuerpos antitoxoplasma. La inmunoglobulina A (IgA) parece tener un papel protector a nivel intestinal impidiendo la entrada del parásito en los enterocitos y a nivel sistémico, parecen no ser importantes en el control de la infección ya que *T. gondii* es intracelular y por ello está protegido de la acción de éstos (Becerril, 2014), pero si van a ser determinantes en el diagnóstico.

Transcurridos unos días desde la infección, la multiplicación del parásito se ralentiza debido a que sistema de defensa del hospedador ha activado todos los procesos descritos, de modo que comienza la fase crónica de la infección. Los toxoplasmas están en forma de bradizoítos (forma de multiplicación lenta) en quistes. Este estado de latencia es controlado por una continua respuesta inmune que se mantiene por la acción de distintos mecanismos:

- Por el IFN-gamma que liberan los linfocitos T CD4+ y CD8+ al ser estimulados por los antígenos parasitarios que liberan los quistes.
- IL-12 producida por las células dendríticas que apoya la secreción de IFN-gamma
- IFN-gamma e IFN-alfa activan a las células de la microglía, astrocitos y macrófagos que liberan NO importante para el control del estadio quístico (por lo menos en el ratón).

Si en el organismo se produce una situación que altere estos mecanismos de control, se produce una reactivación de los quistes por medio de una diferenciación de los bradizoítos que comienzan a multiplicarse rápidamente invadiendo a las células adyacentes o provocando una infección sistémica.

Actualmente la toxoplasmosis es una parasitosis de distribución mundial que es de carácter autolimitada en inmunocompetentes y por el contrario, puede ser mortal en inmunodeprimidos.

Las alteraciones que provocan en un hombre en buen estado de salud son inapreciables o se manifiestan como un leve cuadro febril sin importancia. Pero la enfermedad puede tomar un carácter serio si se manifiesta en sus formas más agresivas.

Los protagonistas en la fase crónica de la enfermedad son los quistes tisulares que se acumulan en distintos tejidos impidiendo el funcionamiento normal de éstos y dando lugar a las correspondientes alteraciones. Existen tejidos por los cuales toxoplasma tiene preferencia y son fundamentalmente tejido cerebral (sistema nervioso), muscular y ocular, siendo la toxoplasmosis ocular la principal causa de uveítis anterior del mundo y la enfermedad infecciosa parasitaria crónica más común (Subauste et al. 2017).

La toxoplasmosis ocular

¿POR QUÉ LA AFECTACIÓN OCULAR?

Hay microorganismos e infecciones que tienen preferencia por distintos tipos de células como es el caso del virus de la hepatitis C por los hepatocitos del hígado o la bacteria *Helicobacter pylori* por la mucosa gástrica. Algo similar ocurre con *T. gondii* y los tejidos oculares, aunque no todos los que se infectan por *T. gondii* desarrollan la forma ocular de la enfermedad, depende principalmente del factor genético del hospedador y la virulencia de la cepa infectante. (Garweg et al., 2011).

En el ciclo normal de infección, *T. gondii* atraviesa el tejido endotelial retiniano de manera independiente al momento y vía de adquisición de la infección, esto se plantea como hipótesis a la localización preferencial del parásito en el ojo y una vez alcanzado este tejido, las observaciones demuestran que la proliferación de parásitos en el lugar de la inflamación es la causa principal del daño tisular.

El mecanismo por el cual el parásito invade la retina no está claro aún, se han realizado estudios in vitro por los cuales se demuestra que el taquizoíto invade directamente la retina ya que es capaz de atravesar la monocapa de células endoteliales y estudios ex vivo sobre cadáveres en los que se revela que los taquizoítos pueden moverse por las distintas capas de la retina, presentando una preferencia mayor por las células gliales (células alargadas que atraviesan todas las capas de la retina rodeando a las neuronas para eliminar los productos de desecho de su metabolismo). Es poco probable que los taquizoítos vivos sean capaces de salir del torrente sanguíneo y causar la forma ocular en la parasitemia primaria (hay zonas geográficas en las que se da), pero normalmente se debe a una reactivación de los bradizoítos que se encuentran en quistes en el tejido retiniano.

T. gondii principalmente se instala en retina y otras partes del SNC, donde se observa que existe una capacidad limitada para erradicar el parásito a pesar de ser zonas privilegiadas desde el punto de vista de la inmunidad (Smith et al. 2004), además, concretamente, las células endoteliales de la retina tienen mayor probabilidad de ser infectadas por *T. gondii* que

otras células endoteliales del organismo. Esta localización preferencial del parásito es explicada por Smith et al. en el ensayo, en el cual se sometieron a estudio distintas líneas celulares endoteliales humanas para determinar la diferencia de susceptibilidad al parásito. El estudio se basa en la capacidad de proliferación de *T.gondii* al incorporar [3H]-uracilo directamente en su cadena de ADN (mecanismo inexistente en las células humanas) y su medida en función de la radiactividad.

En dicho estudio se incluyeron los siguientes tipos de células:

- 3 líneas diferentes de células endoteliales retinianas procedentes de diferentes donantes
- Células endoteliales de la aorta
- Células endoteliales de la vena umbilical
- Células endoteliales del endotelio microvascular dérmico (vasos pequeños)
- Además también se incluyeron fibroblastos del prepucio. Estas células son usadas generalmente para la investigación de la infección por *T gondii* por ser hospedadores permisivos y relativamente resistentes a la replicación de los taquizoítos.

Las líneas celulares endoteliales y los fibroblastos se hicieron crecer en pocillos con el medio y complementos adecuados en atmósfera de CO₂ y a 37 °C. Los trofozoítos se mantuvieron en matraces que contenían una monocapa confluyente de fibroblastos de prepucio en atmósfera de CO₂ y a 37 °C.

Se realizaron 3 ensayos diferentes e independientes en los que se hizo la comparativa de la proliferación de *Toxoplasma* en:

1. Células endoteliales de la aorta, células endoteliales de la vena umbilical y células endoteliales de retina.
2. Células endoteliales de la retina y células endoteliales dérmicas.
3. Células endoteliales de retina de los 3 donantes diferentes.

Se incuban las células hasta conseguir 24 pocillos de cada línea celular con crecimiento confluyente sin antimicrobianos para conseguir las condiciones que favorezcan la proliferación tanto de las células como de los trofozoítos de *T. gondii*.

En cada pocillo de células se añadió 1ml de 2×10^5 organismos y se incubó durante 2h a 37°C, posteriormente se adiciona una alícuota de H³-uracilo y se incuba durante 18h a 37°C. Tras esto se produce una monocapa superficial creada por la lisis celular que producen los trofozoítos. Después se adiciona ácido tricloroacético al 0.6N y se incuba en hielo durante 1h. Posteriormente se retira el ácido y se lavan los pocillos con agua durante toda una noche.

Al día siguiente se añaden 0.5ml de hidróxido sódico al 0.1M y se incuba durante 1h a 37°C. Finalmente se hacen diluciones 1:25 de las muestras en líquido de centelleo y se determina la radiactividad de las muestras con un contador de centelleo líquido.

Todos los ensayos se realizaron por triplicado y se tomó como resultado positivo los cultivos de fibroblastos de prepucio infectados con el parásito y como control negativo se cogieron las mismas líneas celulares incubadas sin *T. gondii*.

Como resultado se obtuvo que los taquizoítos incubados en los pocillos con células endoteliales de la retina presentan mayores niveles de incorporación de H3-uracilo que los que se incubaron con células endoteliales de otros lugares del organismo. Además, los niveles de radioactividad del ácido tricloroacético insoluble también son mayores y estadísticamente significativos en los cultivos de células retinianas que en las demás.

En los controles negativos se detectaron niveles mínimos de radioactividad y en los cultivos de fibroblastos tomados como controles positivos se detectaron niveles de incorporación de H3-uracilo por parte de los trofozoítos menores que en los cultivos de células endoteliales y con mucha mayor diferencia respecto a los cultivos de células endoteliales retinianas.

Con este estudio conocemos la diferencia que existe entre los niveles de captación de H3-uracilo por parte de trofozoítos que invaden células endoteliales retinianas con respecto a los que se encuentran en células endoteliales diferentes, pero no se demuestra si existe diferencia entre la unión selectiva de taquizoítos a la superficie endotelial retiniana, la facilidad relativa de penetración en la célula hospedadora o la tasa de supervivencia celular.

Sea como sea debido a la multiplicación del parásito y sus mecanismos inmunopatológicos, se produce una reacción inflamatoria que pueden provocar necrosis local en los distintos tejidos oculares (figura 5), siendo los más afectados coroides y retina (Maenz et al. 2014) seguidos de mácula, nervio óptico, vasos sanguíneos y vítreo. Los daños vasculares y hemorragias conllevan a un aumento de tamaño del foco necrótico que termina provocando una corioretinitis, vitritis y la consecuente disminución de visión, incluso ceguera (Subauste et al. 2017).

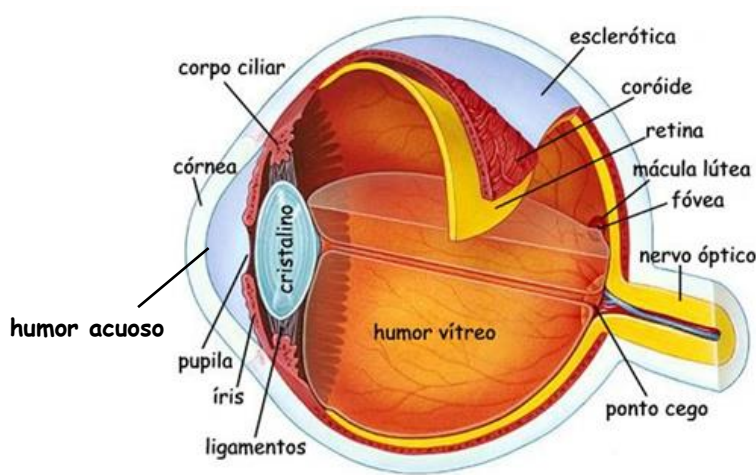


Figura 5. Esquema de las estructuras oculares

- Corioretinitis: Lesión más común de la TO que consiste en la inflamación de las capas oculares coroides y retina (Colombero et al., 2015) que se manifiesta como escotomas, lagrimeo, fotofobia y visión borrosa si hay afectación de la mácula –zona de mayor visión-. Realmente comienza como una retinitis que, junto a la reacción inflamatoria, compromete al epitelio pigmentario (capa de la propia retina) y coroides dando lugar a la coriorretinitis toxoplásmica. Al observar el fondo de ojo con la lesión aguda se observan zonas algodonosas y transcurrido un tiempo estas zonas cicatrizan y se ven el color gris con manchas pigmentadas negras y bordes definidos, en cuanto al

área de retina afectada, las cicatrices presentan menor tamaño que las lesiones algodonosas iniciales (Butler et al. 2013). La enfermedad suele cursar con recaídas con nuevas lesiones a menudo contiguas a las lesiones coriorretinianas que las preceden. Estas lesiones localizadas se sitúan en distintas zonas del fondo de ojo, de modo que si afecta las zonas periféricas apenas hay pérdida de visión, no conllevan disminución de la agudeza visual, por lo que estos pacientes no van a requerir asistencia médica (Kijlstra y Petersen 2014) y por el contrario, si afecta a mácula (zona de máxima agudeza visual) puede producirse hasta ceguera. En el 85% de los pacientes la coriorretinitis se da en ambos ojos (bilateral) y en el 58% hay afectación de la mácula (Clínica oftalmológica, 2012).

Esta inflamación que compromete al tejido retiniano (epitelio pigmentario) y coroides puede evolucionar involucrando a distintas partes del ojo produciendo vasculitis, vitritis, coroiditis y uveítis anterior (Garweg et al. 2011).

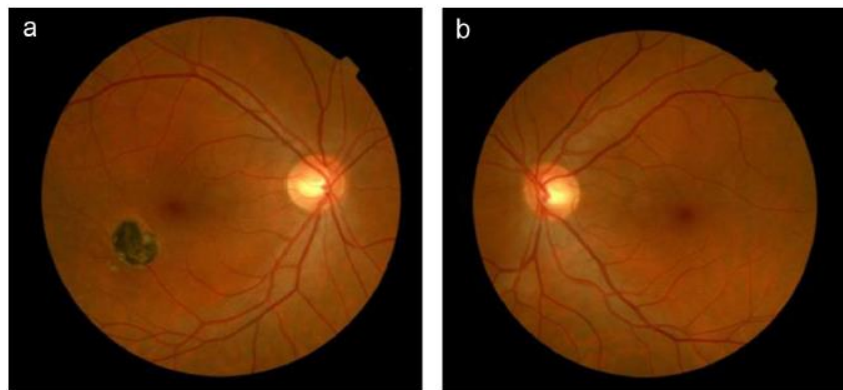


Figura 6. a) Fondo de ojo con lesión cicatricial toxoplásmica en ojo derecho y b) ojo izquierdo sano (Hermida Pérez et al. 2014)

- Vasculitis: inflamación de los vasos sanguíneos retinianos tanto arterias como venas que puede involucrar a todo el ojo. Es importante determinar si hay obstrucción de los vasos
- Vitritis: El vítreo es un tejido gelatinoso con matriz de colágeno que se encuentra dentro de la cavidad posterior del ojo rodeado por una membrana llamada hialoides. Tiene función óptica al ser transparente y estructural ya que da forma al ojo y fija al cristalino para que no se desplace. La vitritis es la presencia de células inflamatorias en vítreo que puede llegar a ser tan grave como para requerir una vitrectomía (sustitución del vítreo por otro fluido salino o gas). En caso de producirse desprendimiento del vítreo posterior provocado por la inflamación típica de la toxoplasmosis, es posible encontrar precipitados inflamatorios que se manifiestan como disminución de la AV o miodesopsias (“moscas voladoras” o puntos que ve el paciente y que se mueven acompañando al movimiento del ojo).
- Uveitis. La úvea es una capa vascular del ojo compuesta por coroides e iris que se unen gracias al cuerpo ciliar. La uveítis puede ser:
 - Anterior: inflamación de iris y cuerpo ciliar.
 - Posterior o coroiditis: inflamación de la capa coroides.

- Presión intraocular (PIO) elevada: aparece cuando hay gran número de células en la cámara anterior del ojo

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA?

El diagnóstico de la toxoplasmosis está basado principalmente en pruebas serológicas, es decir, en buscar anticuerpos (Ac) o inmunoglobulinas (Ig) frente a *Toxoplasma* en el torrente sanguíneo, aunque el hecho de encontrar Ac específicos frente al parásito en sangre periférica no confirma la afectación ocular, por lo que estas pruebas no son en sí mismas unas pruebas concluyentes para el diagnóstico de la forma ocular (Villard et al. 2016). Además de las pruebas inmunológicas para la detección de Ac específicos anti-*Toxoplasma*, existen pruebas para analizar la presencia de ADN del parásito en muestras biológicas (suero sanguíneo o fluidos oculares).

Por otro lado, el humor acuoso puede ser analizado para detectar la presencia de ADN del parásito o anticuerpos específicos, pero los niveles de ADN en éste son bajos, por lo que no suelen ser pruebas confirmativas necesarias. Lo mismo ocurre en el vítreo, puede encontrarse ADN parasitario, pero estas muestras solo se toman en casos graves atípicos, complicados o que no respondan al tratamiento. En casos dudosos, se analizarán tanto humor acuoso como vítreo. Los problemas a la hora de analizar fluidos oculares son que las muestras extraíbles son de muy pequeño volumen, los niveles de Ac en éstas son bajos y como complicación puede haber una ruptura de la barrera hemato-retiniana liberando Ac séricos que se encuentren en alta cantidad y enmascaren el nivel de producción de los Ac específicos locales (Garweg et al. 2011).

La primera referencia de la producción intraocular de anticuerpos específicos frente a *Toxoplasma* se debe al parasitólogo francés Desmonts, a través del análisis de humor acuoso y desde entonces se han utilizado distintas técnicas de diagnóstico de la parasitosis:

- Test de Sabin-Fieldman, Dye-test o test de lisis, método de diagnóstico inicial de la toxoplasmosis, que permite la detección de Ac antitoxoplasma en el suero. Se lleva a cabo incubando el suero del paciente junto con parásitos viables y en presencia de azul de metileno, de modo que si la persona está infectada, los Ac impiden la captación del colorante por parte del citoplasma de *Toxoplasma* y no se observa tinción con azul de metileno. En caso de no haber infección (resultado negativo) la membrana de los trofozoítos está intacta y existe coloración azul al observar por el microscopio. Se hacen varias diluciones hasta alcanzar aquella en la que se produce la lisis del 50% de los parásitos.

Es una técnica antigua que permite también analizar fluidos oculares tomando muestras de éste órgano, pero no había un alto nivel de aceptación por parte de los oftalmólogos ya que la toma de muestra supone un proceso invasivo para un ojo que está inflamado; posteriormente se volvió a usar esta prueba debido a la mejora de la serología y la disponibilidad de pruebas adicionales para muestras de humor acuoso para otras infecciones causantes de inflamación ocular, pero actualmente es una prueba obsoleta (Subauste et al. 2017).

- Test de ELISA o técnica de enzimo-inmuno-análisis, está basada en la especificidad antígeno-anticuerpo. Hoy día es la prueba de laboratorio por excelencia para diagnosticar la TO.
- Inmunofluorescencia indirecta (IFI), esta técnica también permite detectar la presencia de Ig en una muestra y se lleva a cabo con un microscopio de fluorescencia y luz ultravioleta observando la fluorescencia generada alrededor de los parásitos que se encuentran fijos en una base. La muestra de suero del paciente se diluye y el título es considerado como la mayor dilución en la que el 50% de los parásitos dan fluorescencia. Si se realiza la prueba de nuevo transcurridas 3-4 semanas y la variación del título es mayor del doble, indica una infección activa. Este es el test de referencia de diagnóstico según la Organización Mundial de la Salud (OMS), pero requiere más tiempo que ELISA y es también más subjetivo.

Estos métodos inmunológicos dan a conocer la presencia o no en el paciente de Ig o Ac específicos frente a Toxoplasma, pero posteriormente se interpretan gracias a otras pruebas complementarias para conocer el diagnóstico completo como son:

- Test de avidez de las inmunoglobulinas G (IgG) y M (IgM) frente a Toxoplasma; da a conocer si la infección es reciente o no. Esta prueba cobra gran importancia en las mujeres embarazadas para realizar un diagnóstico precoz. Se valora de la siguiente manera (Díaz-Suárez 2003):
 1. Determinación de IgG para Toxoplasma. Si la prueba da negativa, es decir, no hay este tipo de Ig, la mujer no presenta infección y por lo tanto, para evitarla debe llevar a cabo una serie de medidas profilácticas (no comer jamón, carne cruda, lavar verduras...). Si por el contrario la prueba da positiva, la mujer sí presenta estas Ig, está infectada, pero no se sabe si de forma aguda o crónica, por lo que se pasa a medir la IgM:
 2. Determinación de IgM que se produce solo al inicio de la infección (con IgG +). Si la prueba da negativa la infección es crónica y hay bajo riesgo de transmisión congénita, pero si por el contrario la prueba da positiva hay que pasar a la siguiente medición:
 3. Test de avidez de la IgG. Si aparece una alta avidez por la IgG, es decir alta capacidad de unión al antígeno (Ag) del parásito, la infección se encuentra en la fase crónica. Pero si la IgG es de baja avidez, la infección es reciente (al menos en las 12 semanas previas) y tanto embarazada como feto tienen que ser controlados exhaustivamente y someterse al tratamiento adecuado.
- Coeficiente de Goldman-Witmer es, más que una técnica, una herramienta que permite estimar la IgG local en humor acuoso y compararla con los niveles de IgG sistémicos (en suero), de modo que si el resultado es superior a 2, se confirma que en el ojo se están sintetizando Ac frente a toxoplasma que se encuentra en replicación, es decir, confirma la afectación ocular (Goldman y Witmer, 1954).

Existen otros métodos de diagnóstico de laboratorio no inmunológicos como:

- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), es una técnica que permite hacer muchas copias de una región concreta del ADN gracias a una enzima polimerasa termoestable

y cebadores de ADN diseñados específicamente para esa región que se quiere amplificar. En el proceso se repiten varios ciclos con cambios de temperatura para producir muchas copias de la región de ADN concreta del parásito y una vez terminada se realiza una electroforesis para comparar el resultado con un patrón conocido. La PCR supone un método de diagnóstico eficiente de la TO que da a conocer el genotipo de la cepa infectante causante de la enfermedad (Bourdin et al. 2014).

Esta técnica de diagnóstico se emplea más en inmunodeprimidos, donde ELISA o IFI no son adecuadas por el bajo nivel de Ac-antitoxoplasma en el suero del paciente.

Métodos de diagnóstico clínico realizados por los oftalmólogos con los equipos adecuados:

- Angiografía fluoresceínica. Técnica invasiva que requiere la inyección intravenosa de fluoresceína sódica y un angiógrafo como sistema de captura de imágenes.

El proceso consiste en inyectar la fluoresceína en el brazo del paciente, de modo que transcurridos unos 8-14 segundos, ésta alcanza los vasos sanguíneos retinianos. Es utilizada como método de diagnóstico debido a la propiedad que tiene de emitir luz cuando es estimulada, así al observar el fondo de ojo con el angiógrafo se pueden observar si existen anomalías en la barrera hemato-retiniana. Es una prueba que se realiza en casos dudosos tras observar el fondo de ojo del paciente y contrastar ambas imágenes.

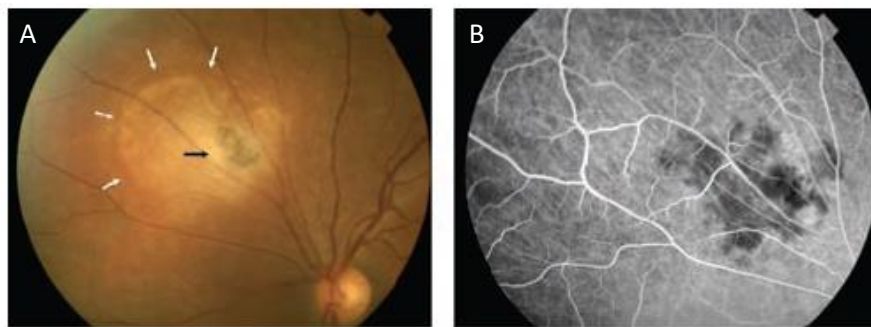


Figura 7. A) Imagen retiniana del fondo de ojo con una lesión toxoplásmica blanquecina reciente junto a una lesión cicatricial antigua oscura y B) imagen obtenida con la angiografía fluoresceínica que muestra una hipofluorescencia que se corresponde con la región del fondo de ojo dañada (Khairallah et al. 2011)

- Tomografía de Coherencia Óptica (OTC) es una prueba de imagen no invasiva que utiliza ondas de luz para tomar fotografías de la retina diferenciando sus distintas capas. Esta técnica es realizada con un tomógrafo y su fundamento consiste en analizar la intensidad y el tiempo que tarda un haz de luz emitido contra la retina en reflejarse en ella y volver. Este método de diagnóstico es frecuentemente utilizado para la monitorización de la progresión de enfermedades oculares y respuesta a tratamiento.

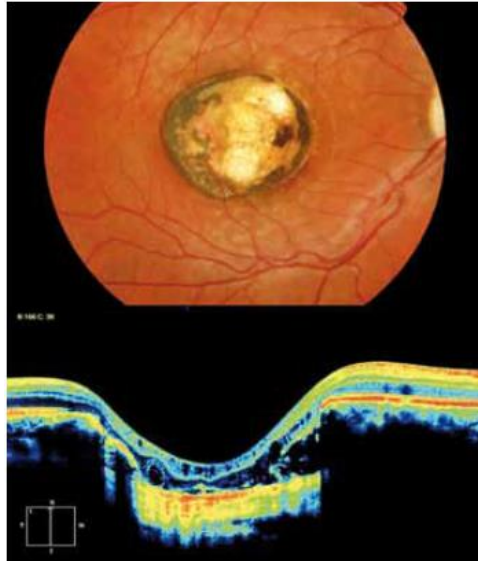


Figura 8. Arriba fondo de ojo con lesión cicatricial de Toxoplasmosis y abajo, imagen con OCT a nivel de la lesión que demuestra atrofia completa de la retina neurosensorial (Torrente Rey, 2013).

- Observación del fondo de ojo: aunque los métodos de laboratorio para el diagnóstico de la TO han mejorado y sufrido grandes avances, la prueba más apoyada por parte de los oftalmólogos para el diagnóstico definitivo es la exploración clínica del fondo de ojo con un oftalmoscopio (Kijlstra y Petersen 2014). En casos típicos esta observación clínica permite conocer la etiología de la alteración ocular, pero en casos atípicos es de gran ayuda para el diagnóstico recurrir a la toma de muestra de fluido intraocular para realizar la PCR o determinar si hay producción de anticuerpos específicos (Butler et al. 2013).

¿CUÁL ES SU TRATAMIENTO?

El objetivo del tratamiento es eliminar el parásito y reducir la inflamación para limitar el daño en la retina y nervio óptico. Hoy día se utilizan tratamientos que son capaces de actuar sobre el parásito que se replica, pero no sobre los quistes que se encuentran en los tejidos.

Es importante resaltar que esta enfermedad es de carácter autolimitada en inmunocompetentes, por lo que puede ser innecesario el tratamiento sobre todo cuando las alteraciones se localizan en la retina periférica y no hay afectación visual (Montoya y Liesenfeld 2004). Las lesiones activas siempre deben ser tratadas porque pueden conllevar a situaciones más graves como desprendimiento de retina, alteraciones del nervio óptico y pérdida de visión. Además al aportar un tratamiento se va a reducir la carga total de taquizoitos en el enfermo y así va a disminuirse el riesgo de recurrencias. Los especialistas en uveítis sostienen que el tratamiento de la retinocoroiditis toxoplásmica es necesario, aunque no haya consenso entre los distintos regímenes de tratamiento.

Debe tenerse en cuenta que los fármacos antitoxoplasma son efectivos frente a los taquizoitos y no frente a los bradizoitos, por tanto en inmunodeprimidos, el éxito del tratamiento reside en que se reduce la formación de bradizoitos.

Según Garweg y Stanford, 2013, el tratamiento ideal para combatir la TO debe cumplir los siguientes requisitos:

- Acción parasitocida
- Concentración adecuada en el ojo
- Capacidad para penetrar la pared del quiste
- Eficacia frente a taquizoitos y bradizoitos
- Buena tolerabilidad por parte del paciente

Hoy día sigue habiendo controversia en cuanto al principio activo más indicado, su dosificación y posibles combinaciones, aunque la base del tratamiento la forman antibióticos y corticoides antiinflamatorios. Los tratamientos más usados frente a este parasitismo se pueden agrupar de la siguiente manera (Sociedad Española de Oftalmología. 2003):

TRATAMIENTO CLÁSICO:

- Pirimetamina (inicio: 75-100mg/día durante 3 días y después 25mg/día) + sulfadiazina (inicio: 2-4g/día durante 2 días y después 500-1000mg/6h). Al administrar estos antibióticos juntos se produce un efecto sinérgico que ataca al ADN del parásito en forma taquizoítica y no a los quistes tisulares (no tiene efecto sobre éstos).

Como reacciones adversas, la pirimetamina puede originar leucopenia y trombocitopenia y por ello se administra junto a ácido fólico (5mg/día) que es la forma reducida del ácido fólico y no puede ser metabolizado por el parásito (Butler et al. 2013), adicionalmente se aconseja la monitorización del recuento celular plaquetario, además puede causar síntomas gastrointestinales y anemia megaloblástica. De la misma manera, la sulfadiazina puede originar reacciones alérgicas severas. Por tanto este tratamiento clásico puede tener riesgos que dependen de la susceptibilidad del paciente a la toxicidad del fármaco o a reacciones alérgicas.

La pirimetamina, durante los tres primeros días de tratamiento, debe administrarse en dosis altas ya que se absorbe y acumula muy lentamente en los tejidos. En el caso de niños, la dosis recomendada es 2mg/kg/día durante los días de inicio y posteriormente reducir a 1mg/kg/día.

Tras 4-6 semanas con este tratamiento se puede observar una reducción de la respuesta inflamatoria y la hiperpigmentación típica de la lesión.

- Finalmente administrar corticoides antes de terminar con la pirimetamina y la sulfadiazina (a partir del tercer día de tratamiento), para tratar la inflamación típica de la TO se usa metilprednisona por vía oral en dosis de 1mg/kg/día que se va reduciendo gradualmente.

En pacientes inmunocomprometidos con retinocoroiditis toxoplásmica hay falta de células inflamatorias en la retina, por lo que no sería necesario el tratamiento con corticoides.

OTROS FÁRMACOS:

- A esta terapia se le puede adicionar el uso de clindamicina (300mg/6h), antibiótico perteneciente al grupo de las lincosamidas que alcanza buena concentración en el tejido ocular.
- Otra terapia también puede ser clindamicina + trimetoprim-sulfametoxazol (1 comprimido de 80-400mg/12h) + prednisona oral (1mg/kg/día, a partir del tercer día de tratamiento). Ésta es mucho más sencilla y fácil de seguir por parte del paciente, además ha demostrado la misma eficacia que el tratamiento clásico y no necesita seguimiento hematológico, pero en contraposición, es más cara, no está disponible en todas las regiones y está contraindicada en embarazadas. En cuanto a la combinación de trimetoprim con sulfametoxazol, se ha demostrado que reduce la tasa de recurrencia en pacientes brasileños (de-la-Torre et al. 2011), por tanto el uso de este tratamiento como profilaxis secundaria se empleará en los pacientes con mayor riesgo de recurrencia, evitando así este tratamiento antimicrobiano y sus efectos tóxicos en pacientes en los que no se van a obtener beneficios.
- Otra alternativa más novedosa sería la administración de fármacos como la clindamicina o la dexametasona a través de una inyección intravítrea semanal, evitándose así efectos sistémicos secundarios (seguridad) y alcanzando una mayor disponibilidad de fármaco en el lugar de acción y menor necesidad de monitorización/seguimiento. Realmente esta terapia inyectada no presenta diferentes resultados que la triple terapia clásica (Pirimetamina, Sulfadiazina y Corticoides) en cuanto a la mejora de la agudeza visual, tamaño de la lesión retiniana, complicaciones o recidivas. Ambas terapias son igual de efectivas frente a la retinocoroiditis, pero la inyección intravítrea puede ser algo más segura (Ozgonul y Besirli 2017) (Baharivand et al. 2013). Esta alternativa terapéutica se considera en embarazadas, alérgicos a las sulfamidas o casos refractarios al tratamiento oral (Dolz-Marco et al. 2012).

La clindamicina intravítrea (1,5mg/0.1ml) es un antibiótico del grupo de las lincosamidas, no lesiva para la retina y que presenta una vida media de 5.6 días; penetra bien en las células y alcanza una concentración intercelular anti-Toxoplasma mayor en comparación con otros antibióticos como eritromicina o levofloxacina.

La dexametasona (0.4mg/0.1ml) es un corticoide con elevada potencia antiinflamatoria usado como tratamiento complementario para la TO.

Sin embargo, en toxoplasmosis recién adquirida con resultado positivo de IgM es recomendable el uso del tratamiento sistémico porque se ha demostrado que la reducción del tamaño de la lesión es menor que con el tratamiento intravítreo (Soheilian et al. 2011).

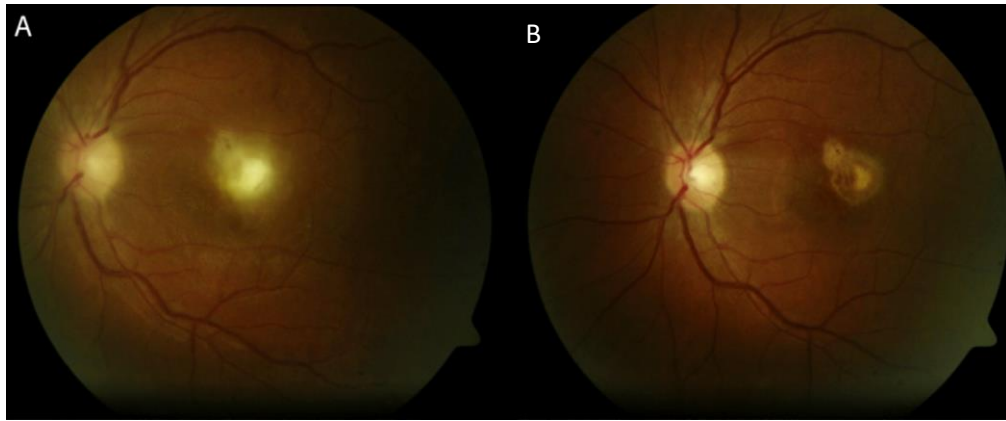


Figura 6. A) Imagen inicial del fondo de ojo con foco de retinitis con aspecto algodonoso y color blanco-amarillento. B) Imagen del fondo de ojo tras dos inyecciones de clindamicina/dexametasona con cicatriz atrófica y considerable reducción de la inflamación.

- El atavacuona es un principio activo usado frente a los quistes de *T. gondii*, pero el tratamiento sería largo, costoso y no asegura eficacia a la hora de evitar recurrencias. Se usa más en caso de encefalitis toxoplásmica, sobretudo en pacientes con SIDA.
- La espiramicina es un antibiótico que interfiere en la translocación ribosomal y cuya teratogenicidad no se ha demostrado, por lo que puede ser usado en el embarazo para evitar que la infección llegue al feto. Sus efectos secundarios posibles son diarrea, vómitos y erupción macular. Es muy importante el diagnóstico precoz de toxoplasmosis en la embarazada pues este fármaco realiza su actividad principal en las primeras 3-5 semanas una vez adquirida la infección.
- Otros principios activos usados son: azitromicina, claritomicina y tetraciclinas.

TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS:

- Fotocoagulación con láser o crioterapia cuando el tratamiento oral no es efectivo o hay resistencias al tratamiento. No previene recurrencias y aumenta el tamaño de la cicatriz, pero las lesiones están bajo mejor control cuando se aplica.
- Vitrectomía solo en caso de vítreo turbio o vitritis. Técnica por la cual se sustituye el vítreo por un gas u otro fluido.

Tabla 1. Terapia y asociaciones de fármacos empleados frente a la TO.

TERAPIA/FÁRMACO	CLASIFICACIÓN Y DOSIS	OTROS
TRATAMIENTO CLÁSICO		
Pirimetamina	Inhibidor de la síntesis de folato del parásito impidiendo su síntesis de ADN. [75-100 mg/día] durante 3 días [25 mg/día] a partir del día 3	Junto a este fármaco se administra ácido fólico para evitar alteraciones hematológicas derivadas de la pirimetamina.
Sulfadiazina	Sulfamida que inhibe la síntesis de folato del parásito impidiendo su síntesis de ADN. [2-4 g/día] durante 3 días [500-1000 mg/6h] a partir del día 3	
Metilprednisona	Corticoide antiinflamatorio por vía oral. [1mg/Kg/día] a partir del día 3	A partir del tercer día de tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina
Clindamicina	Antibiótico del grupo lincosamidas [300 mg/6h]	Se puede adicionar
OTROS TRATAMIENTOS		
Clindamicina	Antibiótico del grupo lincosamidas [300 mg/6h]	
Trimetoprim + Sulfametoxazol	[1comprimido de 80-400mg/12h]	Esta asociación no tiene problemas hematológicos asociados.
Prednisona	Corticoide antiinflamatorio por vía oral. [1mg/Kg/día] a partir del día 3	
Clindamicina	Antibiótico lincosamida [1,5mg/0.1ml]	INYECCIONES INTRAVÍTREAS. En embarazadas, alérgicos o refractarios al tratamiento oral. ↓alteraciones sistémicas
Dexametasona	Antiinflamatorio [0.4mg/0.1ml]	
Atovacuona	Antiparasitario. Más útil en encefalitis toxoplásmica.	
Espiramicina	Antibiótico	Se puede usar en embarazadas, con precaución.
Otros: Azitromicina, Claritromicina, Tetraciclina		
TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS		
Fotocoagulación con láser/ Crioterapia		Cuando el tratamiento oral no es efectivo. No previene recurrencias
Vitrectomía		En caso de vitritis o vítreo turbio

En cuanto a futuras investigaciones de posibilidades de tratamiento, destacar las siguientes observaciones:

- ➔ Si la especificidad tisular de la infección por *T. gondii* depende de una interacción selectiva con la microvasculatura retiniana, las terapias dirigidas a esta interacción pueden ofrecer una nueva opción de tratamiento para la retino- coroiditis toxoplásmica (Smith et al.,2004)
- ➔ Realmente se necesitarían más investigaciones para saber si los factores de virulencia dependen de la fase taquizoítica, lo que daría lugar a tratamientos mucho más efectivos antes de la formación de los quistes tisulares

¿EPIDEMIOLOGÍA? ¿DÓNDE SE DA PRINCIPALMENTE LA TO?

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA: En cuanto a la afectación ocular, un estudio comparativo reciente demuestra que un niño brasileño tiene 5 veces más riesgo de desarrollar alteraciones oculares que un niño europeo y que además estas lesiones será más prolongadas en el tiempo, más recurrentes y con mayor probabilidad de afectar a la visión (Gilbert et al. 2008). Parece ser que estas diferencias entre Sudamérica y Europa son debidas a la diferencia de cepas de *Toxoplasma* causantes de la enfermedad y por ello el tratamiento debe ser diferente en cada zona

La TO es la principal causa de pérdida de visión en países subdesarrollados y en vías de desarrollo y la manera de adquirirla se debe a la ingesta de agua sin tratar (Petersen et al. 2012)

Además también son necesarios más estudios acerca de las cepas de *Toxoplasma* y su virulencia para explicar por qué la enfermedad ocular es tan grave en algunos países como Brasil y los mecanismos patogénicos por los cuales el parásito llega a infectar la retina.

En cuanto a inmunodeprimidos infectados por el VIH, la toxoplasmosis cerebral es la causa principal de lesiones cerebrales (Gómez Marín, 2010).

Se estima que el 2% de las personas con toxoplasmosis desarrollan manifestaciones oculares, lo que se traduce en que 1 individuo de cada 400 de la población mundial tendrá uveítis posterior asociada a esta parasitosis. *Toxoplasma* es el principal agente causal de uveítis posterior en países en desarrollo y Occidente (Dandona et al., 2000), es la causa más frecuente de uveítis posterior en inmunodeprimidos (Tu y Yu, 2016) y la responsable del 30-40% de éstas en inmunocompetentes (de-la-Torre et al. 2011)

Estos datos son aproximaciones, no se puede saber con exactitud porque la toxoplasmosis ocular no es una enfermedad de declaración obligatoria (Kijlstra y Petersen 2014).

La TO afecta principalmente a niños y personas de entre 25 y 40 años (Tu y Yu, 2016), además en niños con infección congénita la afectación ocular es la forma más frecuente de presentación. Según Hiepe et al., en personas que han sido infectadas por vía congénita, es más probable que se den las lesiones oculares ya que la respuesta de defensa de los linfocitos T frente al parásito es muy pobre debido a una tolerancia adquirida durante el periodo

prenatal, esto conlleva que el sistema inmune del hospedador tenga menor capacidad para frenar la multiplicación parásita.

Sin embargo otros muchos autores como (Bourdin et al. 2014) este es: Ozgonul y Besirli, 2017 y (Subauste et al., 2007) defienden que la TO se da con más frecuencia en infecciones adquiridas que congénitas. Según (Kijlstra y Petersen 2014) en los Países Bajos y el Reino Unido se calculó que aproximadamente 1/3 de los casos de coriorretinitis se debían a infección congénita y 2/3 a una infección por Toxoplasma más adelante en la vida.

¿QUÉ MEDIDAS PREVENTIVAS SE PUEDEN TOMAR?

La vacunación de los gatos domésticos sería una buena opción para el control ambiental del parásito, pero no se ha comercializado aún ninguna vacuna y por otro lado, sería inviable la vacunación de los felinos salvajes (Mateus-Pinilla et al. 1999)

El control y profilaxis es especialmente importante en embarazadas para evitar la transmisión congénita de la enfermedad. En este caso, se debe evitar comer carne cruda, embutida o poco hecha, el contacto directo con los gatos y los lugares en que éstos defecan, se deben lavar bien los alimentos que se van a tomar crudos (frutas y verduras). Como control, se deben realizar análisis de nivel de IgG e IgM cada 8-10 semanas y si aparecen síntomas gripales acudir al médico.

Como curiosidad: en Francia, la documentación necesaria para que una mujer contraiga matrimonio lleva incluido un certificado que especifique su estado serológico, de modo que en caso de ser seronegativa se le da a conocer las precauciones que debe adoptar al quedarse embarazada (Berenguer, 2007).

Es importante llevar a cabo la profilaxis en casos de personas que van a recibir un trasplante, evaluando el riesgo mediante un cribado serológico de los donantes y los receptores, además en estos casos, como prevención se administra cotrimoxazol (Derouin et al. 2008)

CASOS ESPECIALES: INMUNODEPRIMIDOS Y EMBARAZADAS

El desarrollo de la toxoplasmosis es muy dependiente del estado inmune del hospedador, por lo que es muy importante diferenciar entre inmunocompetentes e inmunodeprimidos. En los primeros la toxoplasmosis es una enfermedad autolimitada cuyas alteraciones son inapreciables o aparece un leve cuadro febril sin importancia, sin embargo en inmunocomprometidos, se desarrolla la enfermedad de manera mucho más agresiva ya que el sistema inmune no es capaz de frenar el progreso de la infección.

La primera fase de la infección, la fase aguda o proliferativa, es controlada por la respuesta inmune del hospedador hasta conseguir frenar la rápida división de los taquizoítos. De modo que si el sistema inmune se encuentra deprimido no hay control del parásito y se desarrollan lesiones más graves.

También juega un papel importante el sistema inmune en la fase crónica, donde los bradizoítos se encuentran controlados, de modo que si se produjese una depresión del sistema inmune

debido a algún tratamiento inmunosupresor o a virus como el VIH, puede darse una reactivación de los quistes y la consecuente aparición de una infección aguda.

El ADN de *Toxoplasma* puede amplificarse en el humor acuoso de pacientes inmunocompetentes solo en el 30-40% de los casos, sin embargo en inmunodeprimidos puede hacerlo hasta en el 75% de los casos, por lo que se concluye que es la respuesta inmune del paciente la que impulsa el proceso inflamatorio y no la actividad del propio parásito.

En el vítreo, el ADN de *Toxoplasma* puede encontrarse hasta en un 50% de los casos que se diagnostican en inmunocompetentes. (Garweg et al. 2011)

En el 40% de los enfermos de SIDA (Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida) se produce una reactivación de los quistes cerebrales al disminuirse el número de linfocitos (por debajo de 100/ μ L) originando una encefalitis necrótica y una diseminación sistémica del parásito (Hiepe et al., 2011), mientras que tras el tratamiento con la terapia antirretroviral y la restauración de la inmunidad, la incidencia disminuye notablemente (Abgrall et al. 2001). Parece ser que la reactivación de los quistes está determinada genéticamente, ya que en los pacientes infectados, el alelo HLA-DQ3 aparece con mayor frecuencia que en el resto de la población. (Hiepe et al., 2011). El SIDA también conlleva reactivación de los quistes tisulares oculares, sin embargo, otras infecciones concomitantes como por ejemplo por el Virus del Herpes Simplex no alteran el desarrollo de la TO. (Subauste et al., 2007)

En el caso de inmunodeprimidos por trasplantes: la toxoplasmosis puede ser considerada una infección oportunista muy grave cuando se da en personas seronegativas que reciben un trasplante tanto de órganos como de células madre hematopoyéticas de un donante seropositivo.

Al trasplantar órganos sólidos, la infección se da si el órgano donante contiene quistes, por lo que se dará más al realizar la operación con órganos que tengan mayor tendencia a albergar estos quistes. Los órganos con menor tendencia a albergar quistes crónicos son hígado, páncreas e intestino, por lo que un trasplante de estos órganos tiene un riesgo muy bajo de transmisión. También puede darse si la persona donante ha adquirido la infección recientemente y los taquizoítos presentan una alta tasa de multiplicación en sangre (al inicio de la infección hay una pequeña parasitemia). La incidencia de esta toxoplasmosis está relacionada con la prevalencia de la toxoplasmosis en la población general y tiene un riesgo potencial.

Sin embargo, al trasplantar células madre hematopoyéticas, la infección se da si en el donante existía una infección latente y ésta es reactivada, además el riesgo es más teórico que real.

Se estima que no hay riesgo de transmisión de quistes con células madre hematopoyéticas.

La práctica y condiciones de trasplante de órganos sólidos y médula se han ido mejorando, teniendo en cuentas más medidas profilácticas para evitar la infección (Derouin et al. 2008).

Es importante hablar también de las embarazadas, pues aquellas que desarrollan una toxoplasmosis aguda pueden transmitir la infección al feto, dándose entonces una transmisión congénita. Las consecuencias en el feto van a depender del momento del embarazo en el que

la madre contraiga la infección, siendo más peligrosos los 3 primeros meses de embarazo que pueden originar en el feto TO, retinocoroiditis, estrabismo, ceguera, calcificaciones intracraneales, microcefalia (Garweg et al. 2005) e incluso el aborto.

La embarazada puede desarrollar toxoplasmosis como primoinfección o como la reactivación de una infección crónica debido a los cambios inmunológicos y hormonales propios de este estado, aunque Reich et al., 2015 mantienen que el embarazo no afecta a la recurrencia de la enfermedad, (Tu y Yu, 2016) afirman que el embarazo provoca activación de la TO.

El estudio que publicaron Tu y Yu en 2016 incluía a 17 mujeres que en un pasado fueron diagnosticadas de TO y durante el embarazo sufren activación de TO en un ojo como retinitis activa y cicatrices en todas ellas y muchas de ellas también desarrollaron otras alteraciones: uveítis anterior (13 casos), uveítis posterior (4), edema macular (3), vasculitis (5) o membrana epiretinal (1).

Todas ellas fueron tratadas con espiramicina que atraviesa la placenta y por ello puede ser usada como prevención de transferencia vertical, corticosteroides orales (en los casos de vitritis y afectación central de la retina), prednisolona tópica y tropicamida (para la uveítis anterior) y fármacos antiglaucomatosos (para tratar la presión intraocular elevada). Al aportar el tratamiento la agudeza visual (AV) de la madre se restaura. Es importante tratar tanto a la madre como al bebé y realizar un seguimiento para prevenir pérdidas de visión.

En los recién nacidos no se registró TO, pero si alteraciones oculares en todos ellos. Aunque el niño no presente alteraciones clínicas es importante realizar un buen seguimiento, pues tienen riesgo de desarrollar pérdida de visión debida a la coriorretinitis durante la infancia o la adolescencia.

CONCLUSIÓN

Tras la realización de esta investigación bibliográfica, las conclusiones que se comentan son las siguientes:

Destacar la importancia del estado inmune de la población en general ya que actualmente hay muchas personas con tratamientos inmunosupresores o que causan inmunosupresión y las enfermedades que dependen del estado inmune se hacen más evidentes. Además el nivel de vida y hábitos de los países desarrollados: estrés, dieta no cuidada y vida acelerada también potencian estas enfermedades.

De igual modo actualmente se llevan prácticas alimentarias que influyen positivamente como la tendencia a congelar la carne antes de consumirla.

También las rutinas de control médico de las mujeres embarazadas han cambiado de manera que se tiene un mayor control y mejor conocimiento de los datos e índices de prevalencia. Esto hace que se detecten mayor número de casos de adultos seropositivos y consecuentemente mayor número de casos pediátricos. Paralelamente en los pacientes pediátricos la enfermedad ocular puede pasar desapercibida si el niño aún no es capaz de hablar y comunicar descenso de la visión, a no ser que los padres noten alguna anomalía en su comportamiento o estrabismo.

Como curiosidad cabe destacar que la forma ocular de la enfermedad se desarrolla principalmente como retinocoroiditis, ya sea en los países donde la incidencia de la enfermedad es alta como donde es baja.

En cuanto a la variedad de tratamientos disponibles y existentes frente a la TO, aún no se conoce cuál es el más adecuado y la posología a seguir para combatir tanto al trofozoíto como a los quistes tisulares y además reducir la probabilidad de reactivación de éstos.

Algo similar ocurre con los métodos de diagnóstico: se han experimentado grandes avances, existen distintas técnicas para la detección tanto de anticuerpos como de ADN del parásito sobre muestras sanguíneas u oculares pero aún así el método más aceptado por los oftalmólogos es la exploración directa del fondo de ojo y no todas estas técnicas tan avanzadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Incidence and Risk Factors for Toxoplasmic Encephalitis in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients before and during the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. Clin. Infect. Dis. [Internet]. 15 de noviembre de 2001 [citado 16 de mayo de 2017];33(10):1747-55. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11595976>
- Baharivand N, Mahdavi Fard A, Fouladi RF. Intravitreal clindamycin plus dexamethasone versus classic oral therapy in toxoplasmic retinochoroiditis: a prospective randomized clinical trial. Int. Ophthalmol. [Internet]. Springer Netherlands; 28 de febrero de 2013 [citado 15 de junio de 2017];33(1):39-46. Recuperado a partir de: <http://link.springer.com/10.1007/s10792-012-9634-1>
- Becerril Flores. Parasitología médica. 4ª ed. México: MacGraw Hill, 2014.
- Bourdin C, Busse A, Kouamou E, Touafek F, Bodaghi B, Hoang P Le, et al. PCR-Based Detection of *Toxoplasma gondii* DNA in Blood and Ocular Samples for Diagnosis of Ocular Toxoplasmosis. J. Clin. Microbiol. [Internet]. American Society for Microbiology; 1 de noviembre de 2014 [citado 15 de junio de 2017];52(11):3987-91. Recuperado a partir de: <http://jcm.asm.org/content/52/11/3987>
- Butler NJ, Furtado JM, Winthrop KL, Smith JR. Ocular toxoplasmosis II: clinical features, pathology and management. Clin. Experiment. Ophthalmol. [Internet]. Blackwell Publishing Asia; 1 de enero de 2013 [citado 15 de junio de 2017];41(1):95-108. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1442-9071.2012.02838.x>
- Butterfield ER, Howe CJ, Nisbet RER, PFG S, JE. H. Identification of Sequences Encoding *Symbiodinium minutum* Mitochondrial Proteins. Genome Biol. Evol. [Internet]. Oxford University Press; febrero de 2016 [citado 12 de junio de 2017];8(2):439-45. Recuperado a partir de: <https://academic.oup.com/gbe/article-lookup/doi/10.1093/gbe/evw002>
- Colombero D, Ladeveze E, Ortiz A, Useglio MV, Suárez Villalobos A. Aplicaciones de la autofluorescencia de fondo en pacientes con diagnóstico clínico de toxoplasmosis ocular activa. Oftalmol. Clin. Exp. 2015; 8 (1): 14-24
- Dandona L, Dandona R, John RK, Mccarty CA, Rao GN. Population based assessment of uveitis in an urban population in southern India.

- de-la-Torre A, Stanford M, Curi A, Jaffe GJ, Gomez-Marin JE. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* [Internet]. 2011;19(5):314-20. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21970662>
- Derouin F, Pelloux H, Study E, Parasitology C. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Eur. Soc. Clin. Infect. Dis.* [Internet]. European Society of Clinical Infectious Diseases; 2008;14(12):1089-101. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02091.x>
- Díaz-Suárez O. Diagnóstico serológico de las infecciones por *Toxoplasma gondii*. *Invest. Clin.* 2003;44(2):85-7.
- Dolz-Marco R, Salom-Alonso D, García-Delpech S, Gallego-Pinazo R, Díaz-Llopis M. Vendaje neuromuscular: nuevo enfoque terapéutico para el blefaroespasma esencial. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2012;87(3):90-2.
- Farrington CP, Staras SA, Dollard SC, Cannon MJ, Perret C, Geers R, et al. Modelling forces of infection for measles, mumps and rubella. *Stat. Med.* [Internet]. Cambridge University Press; agosto de 1990 [citado 30 de marzo de 2017];9(8):953-67. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.4780090811>
- Gallego Berenguer. Manual de parasitología. 1ª ed. Barcelona: Publicaciones de la Universidad de Barcelona, 2007.
- Garweg JG, de Groot-Mijnes JDF, Montoya JG. Diagnostic approach to ocular toxoplasmosis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* [Internet]. Taylor & Francis; agosto de 2011 [citado 29 de marzo de 2017];19(4):255-61. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21770803>
- Garweg JG, Scherrer J, Wallon M, Kodjikian L, Peyron F. Reactivation of ocular toxoplasmosis during pregnancy. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* [Internet]. febrero de 2005 [citado 18 de abril de 2017];112(2):241-2. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15663591>
- Garweg, J.G., Stanford, M.R., 2013. Therapy for ocular toxoplasmosis the future. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 21, 300e305.
- Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LMG, Tan HK, Wallon M, et al. Ocular Sequelae of Congenital Toxoplasmosis in Brazil Compared with Europe. Campos MAS, editor. *PLoS Negl. Trop. Dis.* [Internet]. 13 de agosto de 2008 [citado 4 de abril de 2017];2(8):e277. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18698419>
- Gómez Marín. Protozoología médica. 1ª ed. Quindip Manual moderno, 2010.

- Goldmann, H., Witmer, R., 1954. Antibodies in the aqueous humor. *Ophthalmologica* 127, 323e330
- Hermida Pérez JA, Bermejo Hernandez T, Sobenes Gutierrez R. Ophthalmic manifestations of toxoplasmosis in a human immunodeficiency virus-positive patient. Description of a case | Manifestaciones oftalmológicas de la infección por toxoplasma en paciente portador del virus de la inmunodeficiencia humana. Descripción. *Semerger*. 2014;40(2):23-7.
- Hiepe, Lucius y Gottstein. *Parasitología general*. 1ª ed. Zaragoza: Acribia, 2011.
- Khairallah M, Kahloun R, Ben Yahia S, Jelliti B. Clinical, Tomographic, and Angiographic Findings in Patients with Acute Toxoplasmic Retinochoroiditis and Associated Serous Retinal Detachment. *Ocul. Immunol. Inflamm.* [Internet]. 2011;19(5):307-10. Recuperado a partir de: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09273948.2011.602501>
- Kijlstra A, Petersen E. Epidemiology, pathophysiology, and the future of ocular toxoplasmosis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* [Internet]. 2014;22(2):138-47. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24131274>
- Maenz M, Schlüter D, Liesenfeld O, Schares G, Gross U, Pleyer U. Ocular toxoplasmosis past, present and new aspects of an old disease. *Prog. Retin. Eye Res.* [Internet]. marzo de 2014 [citado 8 de abril de 2017];39:77-106. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24412517>
- Mateus-Pinilla NE, Dubey JP, Choromanski L, Weigel RM. A field trial of the effectiveness of a feline *Toxoplasma gondii* vaccine in reducing *T. gondii* exposure for swine. *J. Parasitol.* [Internet]. octubre de 1999 [citado 26 de abril de 2017];85(5):855-60. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577720>
- Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2004;363(9425):1965-76. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194258>
- Nissapatorn V, Noor Azmi M, Cho S, Fong M, Init I, Rohela M, et al. Toxoplasmosis: prevalence and risk factors. *J. Obstet. Gynaecol. (Lahore)*. [Internet]. Taylor & Francis; 2 de noviembre de 2003 [citado 30 de marzo de 2017];23(6):618-24. Recuperado a partir de: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01443610310001604376>
- Ozgonul C, Besirli CG. Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Ocular Toxoplasmosis. *Ophthalmic Res.* [Internet]. Karger Publishers; 2017 [citado 15 de junio de 2017];57(1):1-12. Recuperado a partir de: <https://www.karger.com/Article/FullText/449169>

- Petersen E, Kijlstra A, Stanford M. Epidemiology of Ocular Toxoplasmosis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* [Internet]. 12 de abril de 2012 [citado 18 de abril de 2017];20(2):68-75. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22409558>
- Pfefferkorn ER. Interferon gamma blocks the growth of *Toxoplasma gondii* in human fibroblasts by inducing the host cells to degrade tryptophan. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* [Internet]. febrero de 1984 [citado 18 de mayo de 2017];81(3):908-12. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6422465>
- Smith JR, Franc DT, Carter NS, Zamora D, Planck SR, Rosenbaum JT. Susceptibility of Retinal Vascular Endothelium to Infection with *Toxoplasma gondii* Tachyzoites. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* [Internet]. The Association for Research in Vision and Ophthalmology; 1 de abril de 2004 [citado 3 de abril de 2017];45(4):1157. Recuperado a partir de: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.03-1105>
- Sociedad Española de Oftalmología. E. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. [Internet]. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol. Sociedad Española de Oftalmología*; 2003 [citado 13 de junio de 2017]. Recuperado a partir de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912003001000004
- Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, Sadoughi MM, Dehghan MH, Shahghadami R, et al. Randomized Trial of Intravitreal Clindamycin and Dexamethasone versus Pyrimethamine, Sulfadiazine, and Prednisolone in Treatment of Ocular Toxoplasmosis. *Ophthalmology* [Internet]. enero de 2011 [citado 20 de abril de 2017];118(1):134-41. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20708269>
- Subauste CS, Ajzenberg D, Kijlstra A, Subauste CS, Ajzenberg D, Kijlstra A. Review of the Series « Disease of the Year 2011 : Toxoplasmosis » Pathophysiology of Toxoplasmosis Review of the Series « Disease of the Year 2011 : Toxoplasmosis » Pathophysiology of Toxoplasmosis. 2017;3948(January).
- Torrente AR. Factores predictores clínicos y biológicos de severidad en la toxoplasmosis ocular. [citado 15 de junio de 2017]; Recuperado a partir de: http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/53337/1/ART_TESIS.pdf
- Tu FM, Yu H. Activation of toxoplasma retinochoroiditis during pregnancy and evaluation of ocular findings in newborns. *Int Ophthalmol.* 2016.
- Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S, et al. Help in the choice of automated or semiautomated immunoassays for serological diagnosis of toxoplasmosis: Evaluation of nine immunoassays by the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *J. Clin. Microbiol.* 2016;54(12):3034-42.

